

B7

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-152311

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 9/06

識別記号 庁内整理番号
V-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)6月24日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 徐放性口腔用製剤

⑯ 特 願 昭62-198975

⑰ 出 願 昭62(1987)8月7日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)8月8日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-187368

㉑ 発 明 者 田 中 洵 埼玉県戸田市中町1-34-17 日本スクイブ株式会社試験
研究所内

㉒ 発 明 者 岡 田 恭 延 埼玉県戸田市中町1-34-17 日本スクイブ株式会社試験
研究所内

㉓ 発 明 者 大 久 保 一 衛 埼玉県戸田市中町1-34-17 日本スクイブ株式会社試験
研究所内

㉔ 出 願 人 日本スクイブ株式会社 東京都渋谷区渋谷2丁目12番19号 長井インターナシヨナ
ルビル

㉕ 代 理 人 弁理士 青 山 稔 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性口腔用製剤

2. 特許請求の範囲

1. 製剤全量に対して約0.05～25重量%の薬効成分、約0.5～60重量%のハイドロコロイド、約0.5～30重量%のプルラン、および軟膏基剤からなる徐放性口腔用軟膏製剤であつて、口腔内の所定作用部位に貼付した場合に、プルランおよび水分の助けによつてハイドロコロイドと薬効成分を放出させ、上記作用部位に接着保持せしめることを特徴とする徐放性口腔用軟膏製剤。

2. 薬効成分が抗真菌剤である前記第1項記載の製剤。

3. 抗真菌剤がナイスタチン、クロトリマゾール、アムホテリシンB、ミコナゾール、ケトコナゾールまたはグリセオフルビンである前記第2項記載の製剤。

4. 薬効成分がステロイドである前記第1項記載の製剤。

5. ステロイドがトリアムシノロン・アセトニドである前記第4項記載の製剤。

6. ハイドロコロイドがゼラチン、セルロース・エーテル、セルロース・アルキルヒドロキシレート、セルロース・アルキルカルボキシレート、セルロース・アルキルカルボキシレートのアルカリ金属塩、アクリル酸単独重合体もしくは共重合体またはそれらの塩、アルギン酸ナトリウム、カラゲナンまたはこれらの混合物である前記第1項記載の製剤。

7. ハイドロコロイドがゼラチンと、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲナンもしくはアルギン酸ナトリウムまたはこれらの混合物との混合物である前記第1項記載の製剤。

8. 軟膏基剤が増粘剤含有鉱油である前記第2項記載の製剤。

9. 軟膏基剤がポリエチレン含有鉱油である前記第1項記載の製剤。

10. 抗真菌剤および/または抗細菌剤の少なくとも1種を含有する前記第1項記載の製剤。

11. プルランの配合量が約2～27重量%である前記第1項記載の製剤。

12. ハイドロコロイドの配合量が約18～44重量%である前記第1項記載の製剤。

13. ハイドロコロイドが該ハイドロコロイド全量に対して約2～27重量%のゼラチンと、約2～27重量%のナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲナンもしくはアルギン酸ナトリウムまたはこれらの混合物とを包含する前記第12項記載の製剤。

14. 薬効成分がトリアムシノロン・アセトニド、軟膏基剤がポリエチレンで増粘された鉱油であり、プルランの配合量が約16.7～21.6重量%である前記第13項記載の製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は徐放性口腔用製剤、更に詳しくは、親水性重合体の少なくとも1種、軟膏基剤、および崩壊剤としてプルランを含有し、薬物を長期間にわたって均一かつ連続的に放出させる口腔用軟膏

(3)

保存期間中または適用後でも中身の成分がブリードすることがある。これは更に、口腔患部への適用後に軟膏製剤から薬効成分がブリードすると、口腔患部からの薬効成分の分離が起こり、薬効成分は唾液によつて口腔内の患部以外の部位に担持されることになる。

先行特許文献においても、これら各種の口腔投与剤に関する技術が開示されており、たとえば以下に示す口腔投与剤および/または口腔用接着剤がある。

ステインハート(Steinhardt)のU.S. 特許第3029187号に、特に口腔粘膜に薬効成分を付着させるように設計した無水接着性製剤担体が記載され、この担体はゼラチンと局所的に許容しうるビヒクル(たとえばペトロラタム、ラノリン、ベンゾイン化ラード、水素添化綿実油、カルボキシメチルセルロース、ペクチン、カラヤゴム、トラガカントゴム、アイリツシユモス抽出物、アルギン酸塩、ポリビニルピロリドン、カルボゴム(carbo gum)、グアーゴムおよび前処理水溶性ス

(5)

製剤に関する。

本発明の口腔用軟膏製剤は、口腔内の損傷患部に貼付すると、水分の吸収により口腔内の組織親和性が高く、このため口腔粘膜に対し過度の刺激を与えることなく、長期間にわたって薬効成分を所定部位に保持することができる。

従来技術と解決すべき問題点

薬物を口腔粘膜に放出させる口腔投与剤としては、チンキ剤、パツカル剤および軟膏製剤が知られている。チンキ剤は口腔患部への塗布は容易であるが、塗布後比較的短時間のうちに体内へ飲み込まれてしまう。パツカル剤はチンキ剤に比べ長期間にわたって口腔内に保持されうるが、一般に寸法が大きいため、口腔内への保持に不快感を与え、また口腔組織を刺激することが少なくない。しかもパツカル剤は、唾液や他の滲出液によつて患部から分離することがある。一方、従来の軟膏製剤は容易に適用しうるものであるが、多くの場合、会話や食事中などの口腔組織の機械的な動きにより口腔から離脱しやすいこともあり、しかも、

(4)

ターチ)の均質混合物から形成される。かかる担体が担持しうる薬効成分は、防腐薬、麻酔剤、ステロイド類、ホルモン類および抗生物質である。

シル(Cyr)らのU.S. 特許第3029188号に、ゼラチン口腔用接着性製剤が記載され、該製剤はポリエチレンなどの増粘剤を分散して含有する鉱油と粒状ゼラチンとの均質混合物を包含する。この特許によれば、ゼラチンの一部を他のゴム成分、たとえばカルボキシメチルセルロース、ペクチン、カラヤゴム、トラガカントゴム、アイリツシユモス抽出物、アルギル酸塩、ポリビニルピロリドン、カルボゴム、グアーゴム、前処理水溶性スターチと置換してもよいとある。

シルらのU.S. 特許第3312594号には、薬効成分とそれぞれ等量のペクチン、ゼラチンおよびカルボキシメチルセルロースを含有する長期持続性トローチが記載され、該トローチは唾液と相互作用して口中で溶解し、接着性組成の形成によつて薬効成分が口腔粘膜に固定保持される。

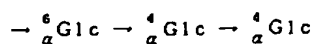
チエンのU.S. 特許第3984571号に、診断

(6)

もしくは治療剤用の液状担体が記載され、該液状担体はセルロース・エーテルなどの微粒径ハイドロコロイドを非水性水不混和性移動液体に懸濁したものである。かかる液状担体に診断もしくは治療剤を含有させた組成物を湿れた表面に接着させるには、移動液体を排出し、ハイドロコロイド(診断もしくは治療剤を担持)を直接表面に結合せしめる。

一方、口腔用ではないが、ジャックソン(Jackson)らのU.S.特許第4542020号には、実質的に水の無い抗真菌性坐剤が記載され、これはナイスタチンなどの抗真菌剤と、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのハイドロコロイドおよび低融点の坐剤基剤を配合したものである。

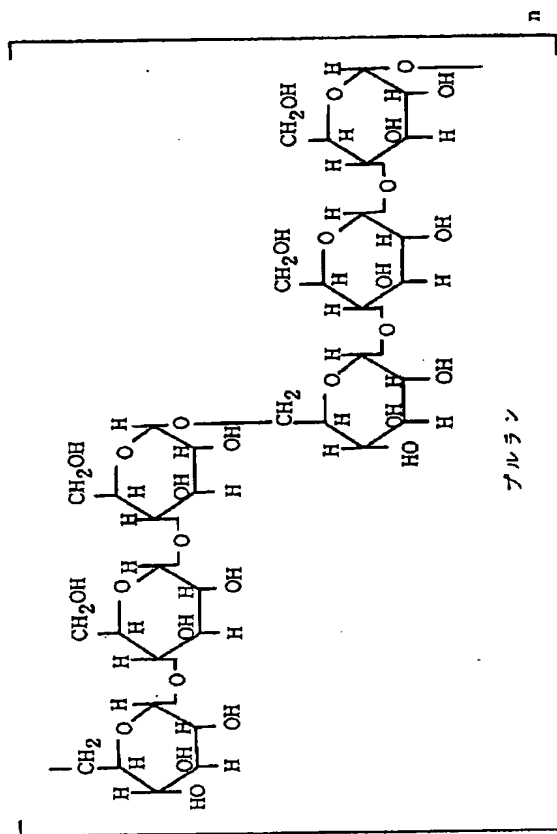
プルランはポリサツカライドの一種で、トリサツカライドの末端グリコピラノシル基：



の α -(1→6)結合を介して連結した線状(ポ

(7)

(8)



(9)

リ)マルトトリオースであつて、30000~700000の分子量を有する。プルランの構造式を以下に示す。

プルランは各種の医薬製剤に使用されており、たとえば下記特許文献に開示の製剤が知られている。

大正製薬の特公昭61-109710号公報に、ポリビニルアルコール(PVA)、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルランおよび/またはトラガカントゴムおよび油脂性基剤(カカオ脂、ラウリンバター、硬化油、脂肪グリセリドなど)または水溶性基剤(ポリエチレングリコールなど)を含有する、痔の治療用坐剤が記載されている。

ゼリア新薬工業の特公昭61-112012号公報に、(a)薬効成分、(b)スクロース・モノ、ジ、トリ・パルミテートまたはステアレートなどのスクロースのモノ、ジもしくはトリ・エステル、および(c)ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、プルラン、デキストリン、ポリエチレングリコール、アラビアゴムもしくはグアーゴムまたはこれらの混合物などの水溶

00

性高分子物質を含有する経口用徐放性錠剤が記載されている。

日東電気工業㈱の特公昭60-123417号公報に、感圧接着剤層を有する経皮薬物投与剤が記載され、該接着剤層はエチレン性不飽和二重結合を有するモノマーから製造する水溶性高分子物質(ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリ(メタ)アクリル酸ナトリウムなど)および/またはポリサツカライド(スターチ、プルラン、寒天、デキストリンなど)を包含する。

モトヤマ・シメスらのU.S.特許第4540602号には、直径10ミクロン以下の微細粒の固体薬物を含有する医薬組成物の製造法が記載されている。この方法は、実質的に水不溶性の固体薬物を低沸点疎水性有機溶剤に溶解せしめ、得られる溶液を水溶性高分子物質(ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、 α -スタ

(11)

に貼付が容易であり、またプルランの作用に従って、所定患部部位への貼付後すぐに親水性重合体またはハイドロコロイドが放出され、これが所定部位の粘膜に密着し、所定部位における薬効成分の均一な分配を保持して長期にわたる持続治療を行うことができる。

本発明の軟膏製剤において、プルランは必須である。プルランは崩壊剤として作用し、軟膏製剤の崩壊を調節して親水性重合体および薬効成分を放出する。プルランは軟膏製剤に対して約0.5～3.0重量%、好ましくは約2～2.7重量%、より好ましくは約1.67～2.16重量%の範囲で配合することができる。

また本発明の軟膏製剤は水溶性もしくは水不溶性薬効成分、接着性を付与するハイドロコロイド(たとえばゼラチンおよび/またはナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲナンまたはアルギン酸ナトリウム)、および軟膏基剤を包含し、これらの配合量は当該製剤全量中、薬効成分がその使用される個々の種類に応じて約0.05～

(12)

ーチ、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、アラビアゴム、トラガcantゴム、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびこれらの混合物)の存在下で水に乳化し、その後水を除去するものである。

本発明は、長期持続性(徐放性)の生体接着性を有し、水分の吸収によつて、水溶性または水不溶性薬効成分を口腔内の所定治療部位へ好適に保持することができ、かつ従来の製剤に比べて組織への刺激が少ない口腔用軟膏製剤の提供を目的とする。

発明の構成および効果

すなわち、本発明が提供する生体接着性の口腔用軟膏製剤は、水溶性もしくは水不溶性の治療活性成分もしくは薬効成分、水和を起し、接着性を発揮し、治療部位における薬効成分の保持時間を増大する水溶性もしくは水不溶性親水性重合体またはハイドロコロイド、崩壊剤としてプルランおよび軟膏基剤の組成で構成される。

このように本発明の軟膏製剤によれば、本質的

(13)

2.5重量%、好ましくは約0.05～5重量%、ハイドロコロイドが約0.5～6.0重量%、好ましくは約1.5～5.5重量%、より好ましくは約1.8～4.4重量%、および軟膏基剤が約2.5～7.0重量%、好ましくは約3.0～6.5重量%の範囲で選択される。

本発明の軟膏製剤に使用しうる薬効成分は水溶性もしくは水不溶性のものであつて、抗真菌剤(たとえばアムホテリシンB、ナイスタチン、グリセオフルビン、ミコナゾール、ケトコナゾール、チオコナゾール、エコナゾール、クロトリマゾール、および他のマクロライド系抗真菌剤)、抗菌剤(メトロニダゾール、ペニシリン類、アンピシリン、ネオマイシン、エリスロマイシン、ムピロシン(mupirocin)、タイロスライシン、グラミシジン、セファロスポリン類、ゲンタマイシンおよび他のアミノグリコシド類など)、抗癌剤(5-フルオロウラシルなど)、抗炎症剤(ヒドロコルチゾン、その他プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾンおよびベタメ

(14)

タゾンなどのステロイド類など)、ホルモン類(エストリオールなど)、アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、コルヒチンおよびプロベネシドなどの鎮痛剤および抗炎症剤、および抗ウイルス剤(アシクロビル(acyclovir)、リババリン(ribavarin)、トリフルオロチリジンまたはイドクスウリジンなど)、防腐薬、ヘキサクロロフェン、テトラメチル・チウラムジスルフィド、ベンザルコニウムクロリド、チメロサル、ヘキシルレゾルシン、クレゾール類、酸化亜鉛、メチレンブルー、ホウ酸、クロラミン-T、ゲンチアンバイオレット、塩化フェニル水銀、塩基性硝酸フェニル水銀、アクリフラビン、過ホウ酸ナトリウム、過酸化金属(過酸化ナトリウムなど)、過マンガン酸ナトリウム、およびハロゲンが挙げられる。これらの薬効成分は、使用する個々の薬効成分および所定の作用部位に応じて約0.1~25重

05

しくは共重合体またはこれらのアルカリ金属塩が挙げられる。

また本発明には、他の公知のハイドロコロイドも使用しうる。たとえば、アカシアゴム、カラゲenan、グアーゴム、トラガカントゴム、キサントゴム、ペクチン、アルギン酸アンモニウムもしくはアルギン酸ナトリウムまたはこれらの混合物が挙げられる。

好ましいハイドロコロイドは、ゼラチンとナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲenanおよび/またはアルギン酸ナトリウムとの混合物であつて、この場合ゼラチンをハイドロコロイド混合物の約2~27重量%、好ましくは約10~22重量%の範囲、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲenanおよび/またはアルギン酸ナトリウムをそれぞれ約2~27重量%、好ましくは約10~22重量%の範囲で配合すればよい。

本発明での使用に好適な軟膏基剤は、口腔内の使用に適する通常の軟膏用配合成分であつてよく、

07

量%、好ましくは約0.2~15重量%の範囲で配合される。

本発明において上記薬効成分を含有する軟膏製剤は、1日当たり2回まであるいは適切な生活規制に合せて投与することができる。

本発明の軟膏製剤に配合しうる親水性重合体もしくはハイドロコロイドは、セルロース系重合体およびゴム類などの水膨潤性重合体物質である。ハイドロコロイドとして好ましくは、ゼラチン、メチルセルロースなどのセルロース・エーテル類、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース・アルキルヒドロキシレート類、カルボキシメチルセルロースやカルボキシエチルセルロースなどのセルロース・アルキルカルボキシレート類、およびナトリウムカルボキシメチルセルロースやナトリウムカルボキシエチルセルロースなどのセルロース・アルキルカルボキシレート類のアルカリ金属塩、またはアクリル酸単独重合体も

09

たとえばレミングトン(Remington)の「Pharmaceutical Sciences」(16版、マック・パブリッシング・カンパニー、ペンシルバニア州在)に開示されている。好ましい軟膏基剤はU.S.特許第3029183および2628187号に記載され、これは増粘剤を分散して含有する鉱油からなる。増粘剤の量は鉱油と増粘剤の混合量に対して約0.25~50重量%の範囲で選定すればよい。

本発明で用いる語句「鉱油」に含まれ、かつ使用しうる油類は0~60℃範囲の温度で液体である油類であつて、本質的には鉱油に存在する炭化水素類、その蒸留物およびこれらの熱分解もしくは重合誘導体である。鉱油としては、さらつとした液体から常温(20℃)で流動しないどろつとした液体まで、所望の性質または粘度を有するものであればいずれであつてもよい。

鉱油において分散状態で使用しうる増粘剤(ゲル化剤)としては就中、パラフィンワックス、非晶質ワックス(たとえば微結晶ワックス)、オゾンケライト、動物ロウ(たとえば蜜ロウ)、植物ロ

11

ウ(たとえばカスターロウ)および炭化水素系重合体(たとえば平均分子量3500~26000のエチレン重合体および高分子量のポリイソブレン)が挙げられる。好ましい増粘剤は分子量3500以上のポリエチレンである。

好ましい軟膏基剤は、分子量3500以上のポリエチレンを含有する鉱油である。かかる基剤の具体例は、プラスチック(Plastibase)50W(イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッドより入手)である。

本発明の好ましい軟膏製剤を以下に列挙する。

軟膏製剤

| 成分 | 重量部 |
|----------------------------|-----------|
| 薬効成分 | 0.05~5 |
| (トリアムシノロン・アセトニド) | (0.05~5) |
| プルラン | 16.7~21.6 |
| 親水性重合体 | 15~55 |
| (ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラゲナンお | (10~22と |
| | 10~22) |

29

で示す。

実施例1および2

| 成分 | 重量部 | |
|---|--------|--------|
| | (実施例1) | (実施例2) |
| トリアムシノロン・アセトニド | 0.1 | 0.1 |
| ハイドロコロイド(ナトリウムカルボキシメチルセルロース/ゼラチン=50:50) | 33.4 | 25 |
| プルラン | 16.7 | 12.5 |
| プラスチック50W基剤 | | |
| [鉱油95%/ポリエチレン(M.W.21000)50%] | 49.8 | 62.4 |

上記成分を用い、以下の手順に従って口腔用ステロイド軟膏製剤を調製する。

ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ゼラチン、プルランおよび基剤を、実質的に均質となるまで混練する。その後、十分に混合しながらトリアムシノロン・アセトニドを加え、均質軟膏ペーストを得る。

実施例3

およびまたはアルギン酸ナトリウムとゼラチン)

プラスチック50W 44~54

本発明の軟膏製剤は、通常の軟膏配合および加工法を用いて調製することができる。上述の薬効成分、プルランおよびハイドロコロイドを軟膏ビヒクルに加え、これらを公知の操作に従って混合し、均質な軟膏製剤を調製する。

本発明の口腔用製剤は均質ペースト状を呈し、長期間の保存してもブリードせずに均質状態を保持する。しかも、後記実施例にも示されるように本発明の口腔用製剤は優れた口腔内接着性を有している。口腔内に貼付した場合、体温による加温、唾液による水分添加にもかかわらず、該製剤は貼付部位に原形を保持しながら長期間保持される。そのため配合された薬効成分が口腔内で移行することなく、貼付部位での吸収される薬効が安定に維持される。

次に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明する。なお、実施例中特記しない限り、温度は

20

ハイドロコロイドとしてカラゲナンを用いる以外は、実施例1と同様にして下記組成の口腔用軟膏製剤を調製する。

| 成分 | 重量部 | |
|--------------------|------|-----|
| トリアムシノロン・アセトニド | 0.1 | 0.1 |
| ハイドロコロイド | 33.4 | |
| (カラゲナン/ゼラチン=50/50) | | |
| プルラン | 16.7 | |
| プラスチック50W基剤 | 49.8 | |

実施例4および5

ハイドロコロイドとしてアルギン酸ナトリウムを用いる以外は、実施例1と同様にして下記組成の口腔用軟膏製剤を調製する。

| 成分 | 重量部 | |
|---------------------------------|--------|--------|
| | (実施例4) | (実施例5) |
| トリアムシノロン・アセトニド | 0.1 | 0.1 |
| ハイドロコロイド[アルギン酸ナトリウム/ゼラチン=50:50] | 33.4 | 25 |
| プルラン | 16.7 | 12.5 |

21

22

プラスチックベース50W 49.8 62.4

試験例

前記実施例1～5の口腔用軟膏製剤について接着性および崩壊性を下記の要領で試験した。

接着性：直径3cmのプラスチック円盤2枚の間に試料100mgを平坦に置き、直径2cmになるように広げ、該円盤を押圧接着させ、両側から引張り、2枚の円盤が離れる臨界力(g/cm^2)を測定する。

崩壊性：直径12インチのプラスチック版縁部周辺に試料200mgを $1 \times 1cm^2$ の大きさに置き、37℃の水中で毎分300回転させる。試料がプラスチック版上に2/5残存する時間を肉眼で測定する。

上記結果を次表に示す。

| 実施例番号 | 接着性(g/cm^2) | 崩壊性(分) |
|-------|-----------------|--------|
| 1 | 88 | 45 |
| 2 | 68 | 45 |
| 3 | 83 | 40 |
| 4 | 77 | 40 |
| 5 | 67 | 35 |

23

上記結果から明らかなように、本発明の口腔用軟膏製剤は十分な接着性を示し、また崩壊性においても高い値を示し、長期間の保形性を有することがわかる。

特許出願人 日本スクイブ株式会社
代理人 弁理士 青山 葆 外1名

24